

BC

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :  
IA n'utiliser que pour  
le classement et les  
commandes de reproduction

2.140.769

(21) N° d'enregistrement national  
IA utiliser pour les paiements d'annuités  
les demandes de copies officielles et toutes  
autres correspondances avec l'INPI

71.20544

# (15) BREVET D'INVENTION

PREMIÈRE ET UNIQUE  
PUBLICATION

(22) Date de dépôt ..... 7 juin 1971, à 16 h 17 mn.  
Date de la décision de délivrance..... 26 décembre 1972.  
Publication de la délivrance..... B.O.P.I. - «Listes» n. 3 du 19-1-1973.

(51) Classification internationale ..... 43/00.

(71) Déposant : ARIES Robert, 69, rue de la Faisanderie, Paris (16).

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire :

(54) Dérivés benzofuryloxy alcanoliques du Probucol.

(72) Invention de : Robert Aries.

(33) (32) (31) Priorité conventionnelle :

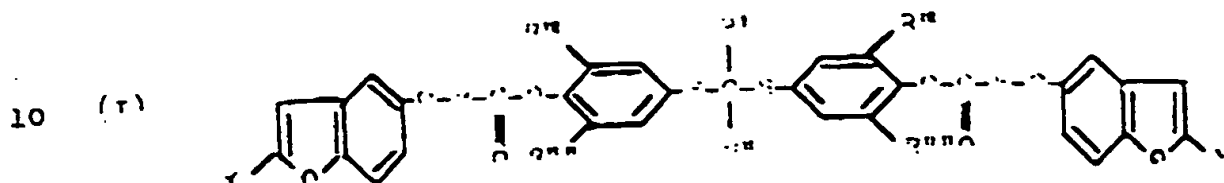
71 20544

1

2140769

La présente invention se rapporte à des produits industriels nouveaux constitués par des esters dérivés des acides phénoxyalcanoïques et des bis(hydroxy-4 phénylthio) alcanes.

Les composés visés par l'invention sont définis par la  
5 formule générale I ci-après :



15 Dans cette formule, B représente un groupe hydrocarboné divalent saturé ou éthylénique comprenant 1 à 5 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée saturée ou éthylénique;

R' représente un reste alcoyle léger ou un atome d'hydrogène;

R'' représente un reste méthyle ou éthyle;

20 R''' représente un reste tertioamyle ou tertiobutyle;

R'''' représente un reste alcoyle léger;

X représente un atome d'hydrogène ou un reste alcoyle léger.

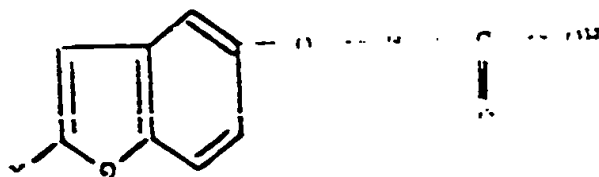
Les composés de l'invention possèdent des propriétés pharmacodynamiques hypocholestérolémiantes et hypolipémiantes.

25 L'invention vise les procédés de fabrication des composés définis par la formule générale ci-dessus.

Ces procédés consistent dans l'action de l'halogénure ou de l'anhydride d'un acide de formule générale II suivante :

30

(II)

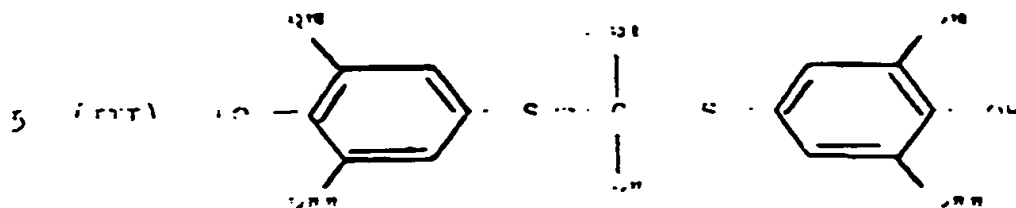


35 dans laquelle B et X sont tels qu'ils ont été précisés précédemment, sur un bis(hydroxy-4 phénylthio) alcane de formule générale III suivante:

71 20544

2

2140763



10 dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  et  $R^4$  sont tels qu'ils ont été précisés précédemment;

La réaction est effectuée, de préférence, dans un liquide inerte servant de solvant ou support, comme par exemple, un hydrocarbure, un éther-oxyde, un hétérocycle oxygéné, un N,N-  
15 dialcoylamide ou leurs mélanges; on opère de préférence, à une température supérieure à celle de l'ambiante comme, par exemple, celle du reflux du solvant ou support utilisé.

On opère, de préférence, en présence d'une base destinée à fixer l'acide halohydrique déplacé dans la réaction, la dite  
20 base pouvant être, par exemple, un hydroxyde ou un carbonate alcalin, une amine tertiaire ou un hétérocycle azoté tertiaire, ces derniers pouvant servir en partie ou en totalité de solvant des réactifs en présence. On peut aussi utiliser un dérivé O-métallique préalablement isolé du bis(hydroxy-4 phénylthio)  
25 alcane.

#### EXEMPLE 1

Bis [ (méthyl-2 benzofuranne-5) oxy-2 méthyl-2 propionoxy ] -4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio ] -2,2 propane.

268 grammes (0,5 mole) de bis(ditertiobutyl-3,5 hydroxy-4  
30 phénylthio)-2,2 propane et 101 grammes (1 mole) de triéthylamine sont introduits dans 4 litres de benzène sec; on ajoute peu à peu 253 grammes (1 mole) de chlorure de (méthyl-2 benzofuranne-5) oxy-2 méthyl-2 propionyle; on agite pendant 30 minutes puis porte progressivement au reflux qu'on maintient pendant 30  
35 minutes; on filtre, sans refroidir, pour éliminer le chlorhydrate de triéthylamine puis évapore le benzène sous pression réduite; on lave avec un peu de pentane et sèche sous vide.

#### EXEMPLE 2

En remplaçant le bis(ditertiobutyl-3,5 hydroxy-4 phénylthio)

71 20544

3

2140769

(hydroxy-4 phénylthio) alcane, conforme à la formule III, dans la réaction de l'exemple 1, on peut, notamment, obtenir les composés suivants :

- 5 Bis [ (méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy ]-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio ]-1,1 propane
- Bis [ (méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy ]-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio ]-1,1 éthane
- Bis [ (méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy ]-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio ]-2,2 butane
- 10 Bis [ (méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy ]-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio ]-2,2 hexane
- Bis [ (méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy ]-4 ditertioamyl-3,5 phénylthio ]-2,2 propane
- Bis [ (méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy ]-4 méthyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio ]-2,2 propane
- 15 Bis [ (méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy ]-4 isopropyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio ]-2,2 propane
- Bis [ (méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy ]-4 isopropyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio ]-1,1 éthane
- 20 Bis [ (méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy ]-4 isopropyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio ]-2,2 pentane

#### EXEMPLE 3

- En remplaçant le chlorure de (méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionyle, dans la réaction de l'exemple 1, par une
- 25 quantité équimoléculaire d'un autre chlorure d'un acide conforme à la formule II, on peut, notamment obtenir les composés suivants
  - Bis [ (benzofuranne-5)oxy-2 acétoxy ]-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio ]-2,2 propane
  - Bis [ (benzofuranne-5)oxy-2 propionoxy ]-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio ]-2,2 propane
  - 30 Bis [ (benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy ]-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio ]-2,2 propane
  - Bis [ (benzofuranne-5)oxy-2 éthyl-2 propionoxy ]-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio ]-2,2 propane
  - 35 Bis [ (benzofuranne-5)oxy-2 éthyl-2 butyroxy ]-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio ]-2,2 propane
  - Bis [ (benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 butyroxy ]-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio ]-2,2 propane
  - Bis [ (benzofuranne-5)oxy-2 butyroxy ]-4 ditertiobutyl-3,5

- phénylthio]-2,2 propane  
Bis [ [ (benzofuranne-5)oxy-4 butyroxy]-4 ditertiobutyl-3,5  
phénylthio]-2,2 propane  
Bis [ [ (méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 éthyl-2 propionoxy]-4  
5 ditertiobutyl-3,5 phénylthio]-2,2 propane  
Bis [ [ (méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 éthyl-2 butyroxy]-4  
ditertiobutyl-3,5 phénylthio]-2,2 propane  
Bis [ [ (méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 acétoxy]-4 ditertiobutyl  
-3,5 phénylthio]-2,2 propane  
10 Bis [ [ (méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 propionoxy]-4 ditertio-  
butyl-3,5 phénylthio]-2,2 propane  
Bis [ [ (méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 butyroxy]-4 ditertiobutyl  
-3,5 phénylthio]-2,2 propane  
Bis [ [ (méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-4 butyroxy]-4 ditertiobutyl  
15 -3,5 phénylthio]-2,2 propane  
Bis [ [ (méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 valérianoxy]-4 ditertio-  
butyl-3,5 phénylthio]-2,2 propane  
Bis [ [ (méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-3 propionoxy]-4 ditertio-  
butyl-3,5 phénylthio]-2,2 propane  
20 Bis [ [ (méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 acryloyloxy]-4 ditertio-  
butyl-3,5 phénylthio]-2,2 propane  
Bis [ [ (éthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy]-4  
ditertiobutyl-3,5 phénylthio]-2,2 propane  
Bis [ [ (isopropyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 acétoxy]-4 ditertio-  
25 butyl-3,5 phénylthio]-2,2 propane  
Bis [ [ (isopropyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy]-  
-4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio]-2,2 propane

71 20544

5

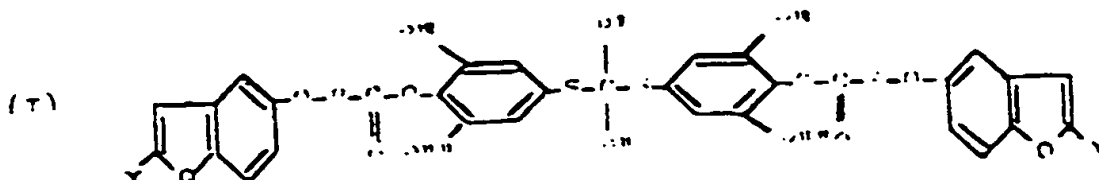
2140769

REVENDICATIONS

1°. Produits industriels constitués par les composés définis par la formule générale I suivante :

5

10



dans laquelle H représente un groupe hydrocarboné divalent saturé ou éthylénique comprenant 1 à 5 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée saturée ou éthylénique;

R' représente un reste alcoyle léger ou un atome d'hydrogène;

R'' représente un reste méthyle ou éthyle;

R''' représente un reste tertioamyle ou tertiobutyle;

20 R'''' représente un reste alcoyle léger;

X représente un atome d'hydrogène ou un reste alcoyle léger.

2°. Produit industriel conforme à la première revendication constitué par la Bis [ [ (méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy ] -4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio ] -2,2 propane

25 3°. Produits industriels conformes à la première revendication constitués par les composés suivants :

Bis [ [ (méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy ] -4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio ] -1,1 propane

30 Bis [ [ (méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy ] -4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio ] -1,1 éthane

Bis [ [ (méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy ] -4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio ] -2,2 butane

Bis [ [ (méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy ] -4 ditertiobutyl-3,5 phénylthio ] -2,2 hexane

35 Bis [ [ (méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy ] -4 ditertioamyl-3,5 phénylthio ] -2,2 propane

Bis [ [ (méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy ] -4 méthyl-3 tertiobutyl-5 phénylthio ] -2,2 propane

Bis [ [ (méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy ] -4

71. 20544

2140769

Bis  $\left[ \left[ \text{(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy} \right] -4 \right.$   
 $\left. \text{isopropyl-3 tertio-butyl-5 phénylthio} \right] -1,1 \text{ éthane}$

Bis  $\left[ \left[ \text{(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy} \right] -4 \right.$   
 $\left. \text{isopropyl-3 tertio-butyl-5 phénylthio} \right] -2,2 \text{ pentane}$

5 4°. Produits industriels conformes à la première revendication  
 constitués par les composés suivants:

Bis  $\left[ \left[ \text{(benzofuranne-5)oxy-2 acétoxy} \right] -4 \text{ ditertio-butyl-3,5} \right.$   
 $\left. \text{phénylthio} \right] -2,2 \text{ propane}$

10 Bis  $\left[ \left[ \text{(benzofuranne-5)oxy-2 propionoxy} \right] -4 \text{ ditertio-butyl-3,5} \right.$   
 $\left. \text{phénylthio} \right] -2,2 \text{ propane}$

Bis  $\left[ \left[ \text{(benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy} \right] -4 \text{ ditertio-} \right.$   
 $\left. \text{butyl-3,5 phénylthio} \right] -2,2 \text{ propane}$

Bis  $\left[ \left[ \text{(benzofuranne-5)oxy-2 éthyl-2 propionoxy} \right] -4 \text{ ditertio-} \right.$   
 $\left. \text{butyl-3,5 phénylthio} \right] -2,2 \text{ propane}$

15 Bis  $\left[ \left[ \text{(benzofuranne-5)oxy-2 éthyl-2 butyroxy} \right] -4 \text{ ditertio-butyl-} \right.$   
 $\left. -3,5 \text{ phénylthio} \right] -2,2 \text{ propane}$

Bis  $\left[ \left[ \text{(benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 butyroxy} \right] -4 \text{ ditertio-} \right.$   
 $\left. \text{butyl-3,5 phénylthio} \right] -2,2 \text{ propane}$

Bis  $\left[ \left[ \text{(benzofuranne-5)oxy-2 butyroxy} \right] -4 \text{ ditertio-butyl-3,5} \right.$   
 $\left. \text{phénylthio} \right] -2,2 \text{ propane}$

20 Bis  $\left[ \left[ \text{(benzofuranne-5)oxy-4 butyroxy} \right] -4 \text{ ditertio-butyl-3,5} \right.$   
 $\left. \text{phénylthio} \right] -2,2 \text{ propane}$

Bis  $\left[ \left[ \text{(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 éthyl-2 propionoxy} \right] -4 \right.$   
 $\left. \text{ditertio-butyl-3,5 phénylthio} \right] -2,2 \text{ propane}$

25 Bis  $\left[ \left[ \text{(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 éthyl-2 butyroxy} \right] -4 \right.$   
 $\left. \text{ditertio-butyl-3,5 phénylthio} \right] -2,2 \text{ propane}$

Bis  $\left[ \left[ \text{(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 acétoxy} \right] -4 \text{ ditertio-butyl-} \right.$   
 $\left. -3,5 \text{ phénylthio} \right] -2,2 \text{ propane}$

Bis  $\left[ \left[ \text{(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 propionoxy} \right] -4 \text{ ditertio-} \right.$   
 $\left. \text{butyl-3,5 phénylthio} \right] -2,2 \text{ propane}$

30 Bis  $\left[ \left[ \text{(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 butyroxy} \right] -4 \text{ ditertio-} \right.$   
 $\left. \text{butyl-3,5 phénylthio} \right] -2,2 \text{ propane}$

Bis  $\left[ \left[ \text{(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-4 butyroxy} \right] -4 \text{ ditertio-} \right.$   
 $\left. \text{butyl-3,5 phénylthio} \right] -2,2 \text{ propane}$

35 Bis  $\left[ \left[ \text{(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 valérianoxy} \right] -4 \text{ ditertio-} \right.$   
 $\left. \text{butyl-3,5 phénylthio} \right] -2,2 \text{ propane}$

Bis  $\left[ \left[ \text{(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-3 propionoxy} \right] -4 \text{ ditertio-} \right.$   
 $\left. \text{butyl-3,5 phénylthio} \right] -2,2 \text{ propane}$

Bis  $\left[ \left[ \text{(méthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 acryloyloxy} \right] -4 \text{ ditertio-} \right.$

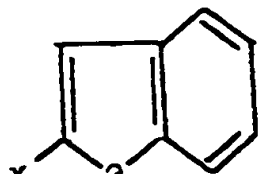
71 20544

2140769

butyl-3,5 phénylthio]-2,2 propane  
 Bis [-(éthyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy]-4  
 ditertiobutyl-3,5 phénylthio]-2,2 propane  
 Bis [-(isopropyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 acétoxy]-4 ditertio-  
 5 butyl-3,5 phénylthio]-2,2 propane  
 Bis [-(isopropyl-2 benzofuranne-5)oxy-2 méthyl-2 propionoxy]-4  
 ditertiobutyl-3,5 phénylthio]-2,2 propane  
 5°. Procédé de fabrication consistant dans l'action d'un halogé-  
 nure ou d'un anhydride dérivé d'un acide défini par la formule  
 10 générale II suivante :

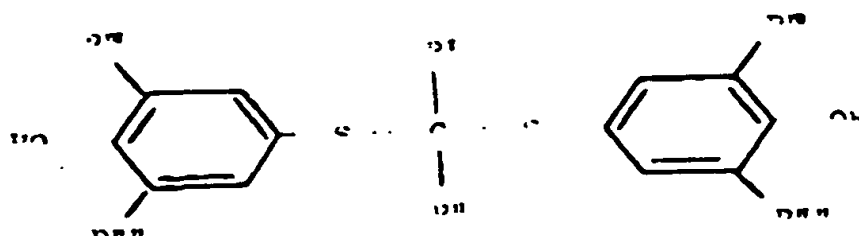
(II)

15



dans laquelle B et X sont comme il est dit dans la première  
 revendication, sur un bis(hydroxy-4 phénylthio)alcane défini par  
 20 la formule générale III suivante :

25 (III)



30 dans laquelle R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> et R<sup>4</sup> sont comme il est dit dans la  
 première revendication.

6°. Procédé conforme à la revendication 5 caractérisé par la  
 présence dans le milieu réactionnel d'une base minérale ou d'une  
 amine tertiaire ou d'un hétérocycle azoté tertiaire.

35 7°. Procédé conforme à la revendication 5 caractérisé par l'em-  
 ploi d'un dérivé O-métallique du bis (hydroxy-4 phénylthio)  
 alcane de formule III.